IJHS INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SCIENCES - PDVS
ISSN: 2764-3433

BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS CAMINHOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

BIOMARKERS IN ALZHEIMER'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW ON PATHWAYS TO EARLY DIAGNOSIS

BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LAS VÍAS HACIA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO

DOI: https://doi.org/10.31692/2764-3433.v5i1.301

[1]EMILIANA BEATRIZ DE ANDRADE MOERBECK
Graduanda do curso de medicina, Centro Universitário Maurício de Nassau, emilianabeatriz94@gmail.com

[2]LUÍS HENRIQUE DE MORAES FERREIRA
Graduando do curso de medicina, Centro Universitário Maurício de Nassau, luisgt43@gmail.com

[3]INGRID THAYANNE SOUZA ALVES DA SILVA
Graduanda do curso de psicologia, Faculdade Pernambucana de Saúde, ingrid.tsas@gmail.comr

[4]BEATRIZ CARDOSO CAMPOS DE ASSUNÇÃO
Nutricionista, Mestranda no programa de pós-graduação de Bioquímica e Fisiologia, Universidade Federal de Pernambuco, beatriz.assuncao@ufpe.br

[5]MARIA JULIA ALVES DE MELO
Graduanda do curso de farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, julia.alvesm@ufpe.br

[6]MARIANA NOGUEIRA DE LORENA E SÁ
Graduanda do curso de medicina, Faculdade de medicina de Olinda, marianalorena846@gmail.com

[7]SARA MARIA XAVIER DA CRUZ
Bióloga, Mestre e Doutoranda no programa de pós-graduação em Biologia parasitária, Fundação Oswaldo Cruz, saraxaviercruz@gmail.com

[8]CAMILLA DE ANDRADE TENÓRIO CAVALCANTI
Nutricionista e Bióloga, Doutora em Biociência Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, camilla.nutricionista@gmail.com

[9]CAIO VICTOR BARROS GONÇALVES DA SILVA
Biomédico, Mestrando em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, caio.victors@ufpe.br

[10]ISVÂNIA MARIA SERAFIM DA SILVA LOPES
Professora Adjunta da Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Biofísica, isvania@gmail.com

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva que inicialmente se manifesta como comprometimento cognitivo leve. Seus sintomas refletem uma atrofia cerebral causada pelo acúmulo de placas beta-amiloides (Aβ) e emaranhados proteicos, resultando em morte neuronal. Objetivo: Analisar biomarcadores para o diagnóstico de doença de Alzheimer e descrever métodos de coleta. Material e Métodos: Foram consultadas as bases de dados PUBMED e SCOPUS utilizando os descritores ("Alzheimer Disease") AND ("biochemical markers") AND (“neurodegenerative disease”) AND (“Biomarkers”). Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2019 e 2024, com título e resumo pertinentes ao tema, que analisaram marcadores bioquímicos para o diagnóstico de DA. Excluíram-se duplicatas, revisões, capítulos de livro e artigos fora do escopo. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de inclusão, 6 artigos foram selecionados do total de 65. O ano mais prevalente foi 2019 entre os estudos (n=3). 5 artigos concordam que biomarcadores mais relevantes são a diminuição de Aβ42 e o aumento da proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) e 1 artigo não aborda tais achados. Além disso, 5 artigos propõem novos marcadores bioquímicos. **Discussão:** Identificar os biomarcadores da DA é fundamental para o diagnóstico precoce e gerenciamento da doença. Os mais utilizados são Aβ e a proteína Tau. A redução do Aβ42 e o aumento de tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau) no LCR são considerados o perfil típico da DA. A diminuição de Aβ42 reflete o acúmulo de placas amiloides no cérebro, enquanto o aumento de T-tau e P-tau relaciona-se à neurodegeneração. No entanto, a análise dessas proteínas requer a coleta de LCR, um procedimento invasivo envolvendo a punção lombar. Em contraste, os marcadores não invasivos estão em estudo, como o neurofilamento de cadeia leve (NfL), que tem análise plasmática. Níveis elevados de NfL no plasma são indicativos de neuro degeneração, sendo útil no rastreio da DA. Outra inovação para biomarcadores são os fragmentos peptídicos de proteínas como o fibrinogênio e a glicoproteína 2-HS. Da mesma forma, marcadores genéticos, como as variantes dos genes presenilina, estão associados à DA de início precoce, enquanto a apolipoproteína E4 é um indicador de predisposição para DA de início tardio. **Conclusão:** Assim, mesmo com avanços, o uso clínico de biomarcadores ainda enfrenta desafios. Aβ e Tau são amplamente aceitos, mas os métodos invasivos limitam sua aplicação. Novos métodos de marcadores sanguíneos, como NfL, ajudam no diagnóstico de DA ao oferecer alternativas menos invasivas.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; biomarcadores; diagnóstico precoce; rastreio; proteínas plasmáticas.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition that initially manifests as mild cognitive impairment. Its symptoms reflect brain atrophy caused by the accumulation of beta-amyloid (Aβ) plaques and protein tangles, resulting in neuronal death. **Objective:** To analyze biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease and describe collection methods. Material and Methods: The PUBMED and SCOPUS databases were consulted using the descriptors (“Alzheimer Disease”) AND (“biochemical markers”) AND (“neurodegenerative disease”) AND (“Biomarkers”). The inclusion criteria were articles published between 2019 and 2024, with a title and abstract relevant to the topic, which analyzed biochemical markers for the diagnosis of AD. Duplicates, reviews, book chapters and articles outside the scope were excluded. **Results:** After applying the inclusion criteria, 6 articles were selected from a total of 65. The most prevalent year was 2019 among the studies (n=3). 5 articles agree that the most relevant biomarkers are the decrease in Aβ42 and the increase in tau protein in the cerebrospinal fluid (CSF) and 1 article does not address

these findings. Furthermore, 5 articles propose new biochemical markers.**Discussion:** Identifying AD biomarkers is essential for early diagnosis and management of the disease. The most used are Aβ and tau protein. Reduced Aβ42 and increased total tau (T-tau) and phosphorylated tau (P-tau) in CSF are considered the typical profile of AD. The decrease in Aβ42 reflects the accumulation of amyloid plaques in the brain, while the increase in T-tau and P-tau is related to neurodegeneration. However, analysis of these proteins requires CSF collection, an invasive procedure involving lumbar puncture. In contrast, non-invasive markers are under study, such as neurofilament light chain (NfL), which has plasma analysis. Elevated levels of NfL in plasma are indicative of neurodegeneration and are useful in screening for AD. Another novelty for biomarkers are peptide fragments of proteins such as fibrinogen and 2-HS glycoprotein. Similarly, genetic markers such as presenilin gene variants are associated with early-onset AD, while apolipoprotein E4 is an indicator of predisposition for late-onset AD. **Conclusion:** Therefore, even with advances, the clinical use of biomarkers still faces challenges. Aβ and tau are widely accepted, but invasive methods limit their application. New blood marker methods, such as NfL, help in the diagnosis of AD by offering less invasive alternatives.
Keywords: Alzheimer's Disease; biomarkers; early diagnosis; screening; plasma proteins.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa progresiva que inicialmente se manifiesta como un deterioro cognitivo leve. Sus síntomas reflejan una atrofia cerebral causada por la acumulación de placas de beta-amiloide (Aβ) y ovillos de proteínas, lo que provoca la muerte neuronal. **Objetivo:** Analizar biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y describir métodos de recolección. **Material y Métodos:** Se consultaron las bases de datos PUBMED y SCOPUS mediante los descriptores (“Enfermedad de Alzheimer”) AND (“marcadores bioquímicos”) AND (“enfermedad neurodegenerativa”) AND (“Biomarcadores”). Los criterios de inclusión fueron artículos publicados entre 2019 y 2024, con título y resumen relevante al tema, que analizaran marcadores bioquímicos para el diagnóstico de EA. Se excluyeron duplicados, reseñas, capítulos de libros y artículos fuera del alcance. **Resultados:** Luego de aplicar los criterios de inclusión, se seleccionaron 6 artículos de un total de 65. El año de mayor prevalencia fue 2019 entre los estudios (n=3). 5 artículos coinciden en que los biomarcadores más relevantes son la disminución de Aβ42 y el aumento de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y 1 artículo no aborda estos hallazgos. Además, 5 artículos proponen nuevos marcadores bioquímicos. **Discusión:** La identificación de biomarcadores de la EA es fundamental para el diagnóstico precoz y el tratamiento de la enfermedad. Las más utilizadas son la proteína Aβ y tau. La reducción de Aβ42 y el aumento de tau total (T-tau) y tau fosforilada (P-tau) en el LCR se consideran el perfil típico de la EA. La disminución de Aβ42 refleja la acumulación de placas amiloides en el cerebro, mientras que el aumento de T-tau y P-tau está relacionado con la neurodegeneración. Sin embargo, el análisis de estas proteínas requiere la recolección de LCR, un procedimiento invasivo que implica punción lumbar. En cambio, se están estudiando marcadores no invasivos, como la cadena ligera de neurofilamentos (NfL), que cuenta con análisis de plasma. Los niveles elevados de NfL en plasma son indicativos de neurodegeneración y son útiles en la detección de EA. Otra novedad para los biomarcadores son los fragmentos peptídicos de proteínas como el fibrinógeno y la glicoproteína 2-HS. De manera similar,

los marcadores genéticos, como las variantes del gen de la presenilina, se asocian con la EA de aparición temprana, mientras que la apolipoproteína E4 es un indicador de predisposición a la EA de aparición tardía. **Conclusión:** Por lo tanto, incluso con avances, el uso clínico de biomarcadores aún enfrenta desafíos. Aβ y tau son ampliamente aceptados, pero los métodos invasivos limitan su aplicación. Los nuevos métodos de marcadores sanguíneos, como el NfL, ayudan en el diagnóstico de la EA al ofrecer alternativas menos invasivas.
Palabras-clave: Enfermedad de Alzheimer; Biomarcadores; Diagnóstico Temprano.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa irreversível, sendo a principal causa de demência em idosos. Caracteriza-se por comprometimentos cognitivos progressivos que afetam a memória, a linguagem e a capacidade de resolver problemas, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores (Khoonsaria, et al., 2019; Ministério da Saúde, 2024). Devido à crescente prevalência e aos impactos sociais e econômicos associados, a DA configura-se como um dos maiores desafios de saúde pública global. Estima-se que aproximadamente 50 milhões de pessoas vivam com demência no mundo, com previsões indicando um aumento para 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050, impulsionado pelo envelhecimento populacional (Organização Pan-Americana da Saúde, 2021). No Brasil, dados apontam que cerca de 1,2 milhão de pessoas convivem com demência, sendo relatados 100 mil novos casos a cada ano (Ministério da Saúde, 2024).

Com isso, a fisiopatologia da DA é caracterizada pelo acúmulo de placas extracelulares de beta-amiloide (Aβ) e emaranhados neurofibrilares de proteína tau no cérebro. Esses depósitos comprometem a função neuronal e levam à atrofia progressiva de áreas críticas, como o hipocampo e o córtex. Tais alterações estruturais são frequentemente acompanhadas por processos inflamatórios, perda sináptica e, em estágios avançados, morte celular em grande escala (Campos, et al., 2020; Gaion, 2020). A progressão da DA pode desencadear complicações sistêmicas significativas, incluindo desnutrição, falência de múltiplos órgãos e, em última instância, morte cerebral (Gaion, 2020).

Nesse contexto, o estudo de biomarcadores surgiu como uma alternativa promissora para o diagnóstico precoce e mais preciso da DA. Entre os biomarcadores amplamente aceitos estão a redução dos níveis de Beta-Amiloide 42 (Aβ42) e o aumento das proteínas Tau Total (t-tau) e Tau Fosforilada (p-tau) no Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Apesar de sua alta confiabilidade, a coleta do LCR é um procedimento invasivo, o que limita sua aplicação em muitos contextos clínicos (Zhang, et al., 2021). Para superar essas limitações, métodos menos

invasivos têm sido investigados, como a detecção de Neurofilamento de Cadeia Leve (NfL) em amostras de sangue, que demonstra grande potencial para monitorar a neurodegeneração associada à DA (Abe, et al., 2019). Além disso, variantes genéticas, como a Apolipoproteína E4 (ApoE4), têm sido amplamente exploradas devido à sua associação com a predisposição ao desenvolvimento da doença (Abe, et al., 2019).

Dessa forma, os fatores de risco para a DA incluem idade avançada, predisposição genética — destacando-se mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 —, e condições crônicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e sedentarismo. Embora a idade avançada seja um fator de risco significativo, a DA não é uma consequência inevitável do envelhecimento, reforçando a relevância de estratégias preventivas baseadas em mudanças no estilo de vida, como alimentação saudável, prática regular de exercícios físicos e controle de comorbidades, para reduzir o risco da doença (Hong & Yaqub, 2019; Scheltens, et al., 2021).

Assim, dada a magnitude do problema e as lacunas existentes no diagnóstico e no planejamento terapêutico da DA, este estudo tem como objetivo analisar os principais biomarcadores disponíveis e os métodos de coleta empregados. Buscando-se fornecer uma visão abrangente sobre os avanços e desafios enfrentados na identificação precoce da doença. Dessa maneira, pretende-se contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes que reduzam os impactos individuais e coletivos da DA, promovendo intervenções assertivas e aprimorando a qualidade de vida dos pacientes.

REFERENCIAL TEÓRICO

A Doença de Alzheimer (DA) configura-se como um dos maiores desafios da neurologia moderna, sendo o diagnóstico precoce uma das principais barreiras clínicas. A dificuldade aumenta devido à semelhança dos sintomas iniciais da DA com outras formas de demência. Pesquisas destacam a importância de biomarcadores, como a redução dos níveis de beta-amiloide (Aβ42) e o aumento das proteínas tau total (t-tau) e tau fosforilada (p-tau) no líquido cefalorraquidiano (LCR), para a detecção precoce. Além disso, técnicas de imagem avançadas, como a ressonância magnética e o PET scan, têm mostrado eficácia ao identificar alterações estruturais e metabólicas cerebrais antes da manifestação de sintomas mais graves. Essas ferramentas oferecem perspectivas promissoras para o diagnóstico diferencial e a implementação de intervenções precoces (Matanó, et al., 2023).

Por isso, o diagnóstico precoce da DA é crucial, pois possibilita a adoção de estratégias de intervenção capazes de retardar a progressão dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a identificação dessa doença enfrenta desafios consideráveis.

Atualmente, o diagnóstico é fundamentado em avaliações clínicas e exames de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, que permitem detectar alterações anatômicas no cérebro. Apesar de sua utilidade, esses métodos possuem limitações, pois algumas das alterações identificadas podem ser atribuídas a processos normais de envelhecimento ou a outras doenças neurodegenerativas, dificultando a precisão diagnóstica e a distinção entre diferentes condições (Hane, et al., 2017).

Ainda que as tecnologias diagnósticas tenham avançado consideravelmente, sua aplicabilidade em países como o Brasil enfrenta restrições significativas devido a altos custos e limitações de acessibilidade. Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade urgente de desenvolver biomarcadores que sejam não apenas mais acessíveis, mas também menos invasivos, facilitando a detecção precoce e o acompanhamento da progressão da DA. Essas inovações são especialmente cruciais para populações com acesso restrito a cuidados especializados, permitindo que intervenções sejam realizadas de forma mais ampla e eficaz, contribuindo para a redução das desigualdades no diagnóstico e tratamento da DA (IBGE, 2022; Matanó, et al., 2023).

Assim, é imprescindível a ampliação de políticas públicas voltadas ao cuidado integral de pacientes com DA e seus familiares. A fase inicial da doença, que geralmente dura de dois a três anos, é frequentemente caracterizada pela negação dos sintomas ou por dificuldades no diagnóstico, o que pode atrasar intervenções precoces. Nas fases mais avançadas, a crescente dependência funcional dos pacientes impõe desafios significativos, incluindo o manejo de apraxias, agnosias e alterações comportamentais. Esses aspectos reforçam a necessidade de um suporte especializado e interdisciplinar, capaz de integrar profissionais de diversas áreas para atender às demandas físicas, cognitivas e emocionais, garantindo maior qualidade de vida para os pacientes e aliviando a carga de seus cuidadores (Freitas, 2016, p. 246 a 247).

Além dos aspectos biológicos e clínicos, o impacto social e econômico da DA é profundo e multifacetado. Cuidadores enfrentam desafios diários no manejo dos sintomas da doença, frequentemente sacrificando suas próprias rotinas, saúde e qualidade de vida. Essa carga emocional é agravada pela inexistência de tratamentos curativos, embora as terapias disponíveis atualmente possam aliviar parcialmente os sintomas e retardar a progressão da doença (Gao, et al., 2018; Hane, et al., 2017). Nesse contexto, terapias não farmacológicas, como estimulação cognitiva, atividades físicas e estímulos sociais, têm se destacado como alternativas eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e oferecer suporte funcional e emocional aos cuidadores. Essas intervenções desempenham um papel fundamental na manutenção das habilidades cognitivas e motoras, além de promoverem maior bem-estar

tanto para os indivíduos diagnosticados quanto para aqueles que os acompanham, mitigando os impactos emocionais e funcionais da doença (Gaion, 2020; Mattos & Kovács, 2020).

Entretanto, no âmbito científico, há um consenso sobre a necessidade de aprofundar as pesquisas para compreender melhor os mecanismos subjacentes à DA e identificar novos alvos terapêuticos. O desenvolvimento de biomarcadores não invasivos, como testes sanguíneos, desponta como uma alternativa promissora para superar barreiras diagnósticas e ampliar o acesso ao cuidado dos pacientes. Apesar dos avanços, é evidente que a detecção precoce e o tratamento eficaz dependem de esforços colaborativos entre pesquisadores, profissionais da saúde e formuladores de políticas públicas, buscando integrar ciência, prática clínica e estratégias governamentais para enfrentar os desafios impostos pela DA (Souza, et al., 2014; Matanó, et al., 2023).

METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma pesquisa com abordagem qualitativa, realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) de 2020 (Page, et al., 2022). O processo de elaboração da revisão seguiu etapas fundamentais, incluindo: formulação da pergunta norteadora, definição dos critérios de elegibilidade, busca sistemática em bases de dados, seleção e triagem dos estudos, extração e análise dos dados dos artigos incluídos, discussão dos resultados e apresentação dos achados.

Para a primeira etapa deste estudo, foi utilizado o acrônimo PICO (Problema, Intervenção, Comparação e Outcomes/Desfecho). Com base nele, foi delimitada a seguinte pergunta norteadora: “Como a avaliação de biomarcadores pode melhorar o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer?”. Problema (P): pacientes com Doença de Alzheimer. Intervenção (I): avaliação de biomarcadores no diagnóstico. Comparação (C): grupos sem Doença de Alzheimer. Desfecho (O): alterações positivas nos biomarcadores que possibilitem o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. Esse modelo permitiu estruturar a revisão de forma clara e objetiva, direcionando a análise para identificar evidências científicas relevantes relacionadas ao tema.

A busca dos estudos ocorreu em de 16 julho a 26 de julho de 2024 nas bases de dados PubMed e SCOPUS. Como descritores controlados foram selecionadas expressões integrantes de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Alzheimer Disease", "Neurodegenerative Disease", “diagnosis” e "Biomarkers" (idioma inglês). O descritor não controlado delimitado foi "biochemical markers" (idioma inglês). Visando uma busca ampla nas bases de dados,

utilizou-se os operadores booleanos nas interseções e filtros. Assim, foi utilizada a seguinte estratégia de busca detalhada referente à base de dados PubMed: "Alzheimer Disease"[All Fields] AND "biochemical markers"[All Fields] AND ("neurodegenerative diseases"[MeSH Terms] OR ("neurodegenerative"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "neurodegenerative diseases"[All Fields] OR ("neurodegenerative"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "neurodegenerative disease"[All Fields]) AND ("biomarker s"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]). Quanto à base de dados SCOPUS, foi adotada a estratégia apresentada a seguir: (TITLE-ABS-KEY (“alzheimer disease") AND TITLE-ABS-KEY ("biochemical markers") AND ALL (biomarkers) AND ALL (diagnosis)) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2024.

Para a seleção dos estudos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão previamente delimitados:

a) O título do artigo deveria estar alinhado ao tema proposto;

b) O resumo do artigo deveria abordar diretamente o tema da pesquisa;

c) O ano de publicação foi delimitado entre 2019 e 2024;

d) Os artigos deveriam analisar quais marcadores bioquímicos são úteis para o diagnóstico da Doença de Alzheimer;

e) Apenas trabalhos completos e disponíveis na íntegra foram considerados;

f) Os estudos deveriam estar publicados nos idiomas inglês ou português.

Esses critérios garantiram uma seleção criteriosa e relevante para atender ao objetivo da revisão sistemática, com foco em estudos atuais e de qualidade.

Foram excluídos os seguintes tipos de materiais:

a) Artigos duplicados;

b) Relatos de caso;

c) Resumos;

d) Livros-texto e capítulos de livros;

e) Artigos de revisão;

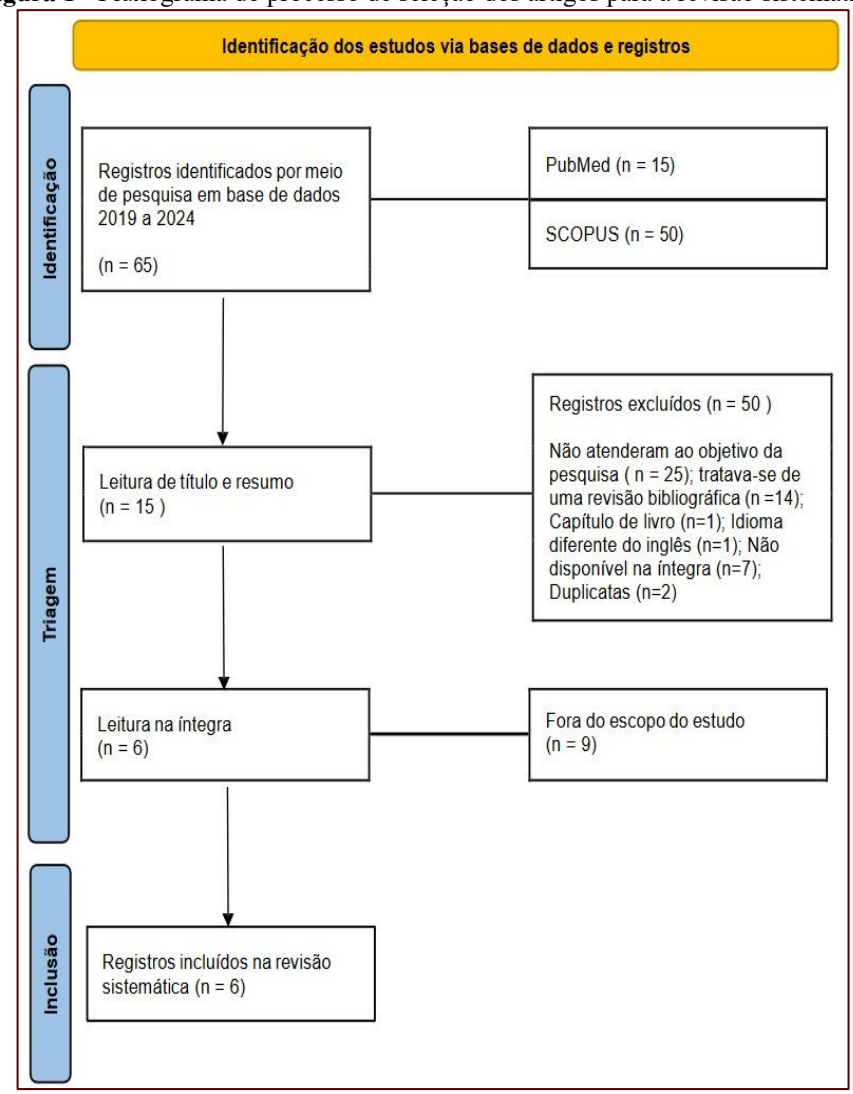
f) Artigos fora do escopo delimitado pela

g) pergunta norteadora.

As etapas da pesquisa nas bases de dados, desde a busca inicial até a seleção final dos artigos, foram realizadas por oito pesquisadores. Cada pesquisador realizou buscas individuais, seguidas por um cruzamento dos dados coletados para garantir a consistência e a relevância dos resultados.

Foram identificados 15 artigos na base de dados PubMed, dos quais, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 3 artigos permaneceram elegíveis. Na base de dados SCOPUS, foram encontrados 50 artigos, e, após análise e aplicação dos critérios, 3 artigos foram selecionados. Ao realizar o somatório das bases de dados, restaram 6 artigos elegíveis para compor esta revisão, conforme representado no fluxograma de seleção (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão sistemática.



Fonte: Autoral (2024).

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 6 artigos de um total de 65 identificados. O ano de 2019 foi o mais prevalente entre os estudos, com 3 publicações. Cinco artigos concordam que os biomarcadores mais relevantes para o diagnóstico da doença de Alzheimer são a diminuição de Aβ42 e o aumento da proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR), enquanto um artigo não abordou tais achados. Além disso, cinco estudos apresentaram novos marcadores bioquímicos, apontados como avanços no diagnóstico da doença, em comparação aos já conhecidos Aβ42 e proteína tau. Os estudos mais prevalentes

foram ensaios clínicos e coortes prospectivas. As amostras incluíram pacientes com doença de Alzheimer, enquanto os grupos de comparação consistiram em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. As análises dos marcadores foram realizadas por meio de coleta de LCR, sorologia e plasma sanguíneo, além de exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) e ressonância magnética (RM). A análise peptidômica do soro foi conduzida com a tecnologia BLOTCHIP®-MS, um método quantitativo rápido para análise de peptídeos. As amostras de soro foram submetidas à eletroforese em gel de poliacrilamida-SDS. Para análise do neurofilamento de cadeia leve (NfL), foi utilizada a plataforma SIMOA, baseada em matriz de molécula única. A apolipoproteína E (ApoE) foi avaliada por teste genômico, e as concentrações de Aβ42, t-tau e p-tau no LCR foram medidas por ELISA. Os dados estatísticos foram analisados por meio de testes não paramétricos de Kruskal-Wallis, utilizados para comparar as diferenças entre os grupos. Essas abordagens metodológicas refletem a sofisticação e a variedade de ferramentas empregadas nos estudos selecionados, ressaltando sua relevância para a investigação de biomarcadores no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

DISCUSSÃO

Atualmente, o diagnóstico da DA é complementado pela análise de biomarcadores presentes no LCR, incluindo a dosagem de Aβ42, t-tau e p-tau. Esses marcadores demonstram que a redução nos níveis de Aβ42, associada ao aumento de t-tau e p-tau, está relacionada à presença da DA, com sensibilidade variando entre 71% e 92% e especificidade entre 44% e 87% (KHOONSARIA et al., 2019). No entanto, a sensibilidade desses marcadores diminui nos estágios iniciais da doença, o que compromete a detecção precoce e retarda o início de intervenções mais eficazes. Os estudos analisados nesta revisão exploram a precisão diagnóstica da DA ao combinar os marcadores clássicos do LCR com biomarcadores emergentes encontrados no plasma, visando aprimorar o diagnóstico em fases mais precoces da patologia.

A coleta de LCR, apesar de ser considerada o método padrão para o diagnóstico da doença de Alzheimer, é um procedimento invasivo realizado por meio de punção lombar. O material é armazenado em tubos de polipropileno para análise, com um custo elevado, o que restringe sua aplicação em rastreamentos amplos e precoces. As concentrações dos biomarcadores no LCR são geralmente medidas utilizando ELISAs, com valores de corte estabelecidos em 530 pg/ml para positividade amiloide, ou marcadores de lesão neuronal positiva, como t-tau > 350 pg/ml e/ou p-tau > 65 pg/ml (KHOONSARIA et al., 2019; FALGAS

et al., 2019). Além disso, esses biomarcadores apresentam sensibilidade reduzida nas fases iniciais da doença, o que constitui um desafio significativo para o diagnóstico precoce e eficaz.

Utilizando os valores de corte e a análise dos achados bioquímicos, um estudo com 206 indivíduos conseguiu diferenciar pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), Demência Frontotemporal (DFT) e DA, condições que frequentemente apresentam dúvidas ou falsos diagnósticos de DA. A análise demonstrou uma precisão aceitável de 72% e uma classificação correta de 71%. No entanto, o método apresentou limitações, incluindo a possibilidade de diagnósticos falsos positivos de DA no grupo controle. Para mitigar esse problema, a utilização da análise discriminante de mínimos quadrados parciais de esparsos mostrou-se promissora, melhorando a precisão do diagnóstico de DA e identificando corretamente os indivíduos do grupo controle saudável (Khoonsaria, et al., 2019).

Nos últimos anos, o estudo do NFL, uma proteína liberada em resposta a danos axonais, tem ganhado destaque. O NFL desempenha um papel crucial na regulação do diâmetro do axônio, e sua presença no plasma está associada a lesões neurodegenerativas, incluindo a DA. Tecnologias avançadas, como a redução imunomagnética (IMR) e a tecnologia de matriz de molécula única (SIMOA), possibilitam a detecção ultrassensível de biomarcadores como Aβ, tau e NFL no plasma e no soro, tornando o diagnóstico menos invasivo, mais acessível e potencialmente aplicável em larga escala (Zhang, et al., 2021). Além disso, fatores genéticos desempenham um papel importante na DA. Genes como PSEN1/2 e APP estão fortemente relacionados à forma de início precoce da doença, enquanto variantes do gene ApoE4 e outros genes, como ABCA1, são associados à forma tardia. Esses achados reforçam a relevância da integração entre marcadores genéticos e bioquímicos para aprimorar a precisão e a acessibilidade do diagnóstico.

Nos estudos analisados, a concentração plasmática de NFL foi significativamente maior em indivíduos com DA em comparação aos controles saudáveis (79,89 pg/ml vs. 48,70 pg/ml; p=0,001). De maneira semelhante, a concentração plasmática de tau também apresentou valores significativamente mais elevados no grupo com DA (6,26 pg/ml vs. 3,84 pg/ml; p=0,001). Esses biomarcadores periféricos mostraram um potencial promissor para o diagnóstico diferencial da doença. A área sob a curva ROC (AUC) para o NFL plasmático atingiu 0,743 (IC 95%: 0,656-0,812), ao comparar controles normais com pacientes com DA. Com um ponto de corte estabelecido em 54,2 pg/ml para NFL, a sensibilidade foi de 73,6% e a especificidade de 68,9%, indicando uma eficácia moderada na diferenciação entre indivíduos saudáveis e pacientes com DA (ZHANG et al., 2021). Esses resultados reforçam o potencial diagnóstico dos

biomarcadores plasmáticos, tornando-os candidatos relevantes para complementar os métodos tradicionais de diagnóstico da DA.

Uma análise de regressão indicou que o neurofilamento leve (NFL) plasmático exerce um impacto positivo e significativo na morbidade da doença de Alzheimer (DA). Paralelamente, genes de suscetibilidade, como APOE4 e outros associados à doença, demonstraram relevância significativa, apresentando um coeficiente de regressão de 2.382. Entre os genes identificados como possíveis fatores de risco ou causais para a DA estão ABCA1, ABCA7, HLA classe III, A2M e os receptores de gatilho expresso em células mieloides 2 (TREM2). Indivíduos com o genótipo APOE4 apresentaram risco elevado para DA. Aos 75 anos, a estimativa de risco é de 33%-32% para homens e mulheres, respectivamente, aumentando para 52% em homens e 68% em mulheres aos 85 anos. Esse genótipo está associado ao início precoce da doença e à aceleração de sua progressão, frequentemente correlacionado à deposição do peptídeo beta-amiloide (Aβ), que desempenha um papel crítico na patogênese da DA. Esses achados reforçam a importância da combinação de biomarcadores genéticos e plasmáticos para aprimorar a compreensão e o diagnóstico precoce da DA (ZHANG et al., 2021).

A forma Familiar da Doença de Alzheimer (DAF) está fortemente associada a mutações nos genes PSEN1, PSEN2 e APP, que desempenham papel crucial na patogênese da doença ao regularem a produção e o acúmulo do peptídeo Aβ. Esses genes são frequentemente relacionados à forma precoce e mais agressiva da DA, destacando sua relevância no diagnóstico diferencial e no estudo da progressão da doença. A integração de biomarcadores plasmáticos, como o NFL e tau, com fatores genéticos, incluindo APOE4 e as mutações em PSEN1/2 e APP, emerge como uma abordagem diagnóstica e prognóstica robusta. Essa combinação não só aprimora a precisão do diagnóstico, mas também contribui para o entendimento aprofundado da patogênese e das vias moleculares envolvidas na progressão da DA, abrindo caminho para intervenções mais eficazes e personalizadas (Zhang, et al., 2021).

O estudo aponta que o NFL se destaca pela maior precisão na detecção periférica da DA, sendo particularmente sensível à neurodegeneração axonal em comparação com outros biomarcadores (Zhang, et al., 2021). Apesar disso, biomarcadores como o amiloide beta (Aβ) foram identificados como preditores mais significativos para alterações estruturais, como a espessura cortical, característica da DA. Em contrapartida, outros marcadores de neurodegeneração, como t-tau e NFL, apresentaram menor correlação com essas alterações (Falgàs, et al., 2020). Esses achados ressaltam a importância de integrar diferentes biomarcadores para alcançar maior precisão no diagnóstico e monitoramento da progressão da

DA, embora ainda sejam necessários avanços tecnológicos e avaliações de custo para viabilizar sua aplicação em larga escala.

Tabela 01 - Análise logística multivariada para diagnóstico da Doença de Alzheimer**.**

Medidas	Coeficiente de regressão	Valor z	Valor de p	Razão de chances OR
NFL	0,013	2,525	0,012	1,013
Aÿ42	0,075	1,065	0,287	1,078
Aÿ40	-0,002	-0,569	0,569	0,998
Aÿ42/Aÿ40	-1,294	-0,16	0,873	0,274
Genes de suscetibilidade à DA	2,382	4,809	0,01	10,829

Fonte: Zhang, et al. (2021)

De acordo com Zhang, et al. (2021), foram consideradas variáveis independentes para a análise de regressão logística os genes de risco associados à DA, além dos biomarcadores plasmáticos Aβ42, tau, Aβ40, NFL e a razão Aβ42/Aβ40. A morbidade da DA foi utilizada como variável dependente. Os resultados indicaram que o coeficiente de regressão para o tau plasmático foi de 0,384, apontando um impacto positivo significativo do tau na morbidade da DA ($z = 4,381$, $p < 0,001$). O coeficiente de regressão para o NFL plasmático foi de 0,013, também indicando um efeito positivo significativo sobre a morbidade ($z = 2,525$, $p = 0,012$). Além disso, o coeficiente de regressão para os genes de suscetibilidade à DA foi de 2,382, evidenciando sua influência positiva na morbidade da doença ($z = 4,809$, $p < 0,001$).

Recentemente, marcadores séricos diferenciados foram identificados por meio da tecnologia de peptidoma, destacando-se quatro peptídeos com diferenças significativas entre a DA e outras demências. Esses peptídeos incluem: fragmentos de 27 aminoácidos do fibrinogênio (Peptídeo 1), fragmentos da 2-HS-glicoproteína (Peptídeo 2), fragmentos de 47 aminoácidos do fibrinogênio (Peptídeo 3) e fragmentos de 34 aminoácidos do inibidor da protease C1 (Peptídeo 4). Uma análise da curva ROC (AUC) para esses peptídeos revelou valores de 0,710 para o Peptídeo 1, 0,615 para o Peptídeo 2, 0,616 para o Peptídeo 3 e 0,594 para o Peptídeo 4, com sensibilidade variando entre 37% e 83% e especificidade entre 36% e 87%. Esses achados demonstram potencial na distinção entre a DA e outras demências (Abe, et al., 2019).

Outro ponto de destaque são as fosfatidilcolinas (PCs), identificadas como potenciais marcadores precoces da DA em sua fase pré-clínica. Essas moléculas, juntamente com fosfolipídios e esfingomielinas, compõem as membranas celulares e desempenham um papel essencial na estabilização funcional e no suporte ao metabolismo energético. Alterações no metabolismo lipídico têm sido consistentemente associadas às fases pré-clínicas e prodrômicas da DA. Estudos recentes indicam que vários PCs, como PCaaC32:1, PCaaC34:1, PCaaC42:1, PCaeC34:1 e PCaeC36:1, apresentaram mudanças significativas em controles dinâmicos que desenvolveram DA dentro de um intervalo de 7 a 9 anos. No entanto, esses achados enfrentam limitações de replicabilidade e carecem de comprovação estatística robusta. Ainda assim, a probabilidade de os resultados não terem ocorrido ao acaso foi considerada significativa ($p < 0,05$) (Blasko, et al., 2021).

Portanto, os avanços na identificação de biomarcadores plasmáticos e séricos, como NFL, fosfatidilcolinas e peptídeos específicos, demonstram grande potencial para um diagnóstico precoce e menos invasivo da DA. Esses marcadores contribuem significativamente para a compreensão da doença e sua diferenciação em relação a outras demências. No entanto, a análise de amiloide e tau permanece essencial como padrão para o diagnóstico da DA, reforçando sua relevância na prática clínica.

Tabela 02 - Biomarcadores E Sua Acurácia No Diagnóstico Da Doença De Alzheimer

Marcador Bioquímico	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Observações
Aβ42	44-87	71-92	Redução de Aβ42 no LCR indica DA; sensibilidade reduzida nos objetivos iniciais.
t-tau	44-87	71-92	Aumento indica lesão neuronal; valores > 350 pg/ml são diagnósticos.
p-tau	44-87	71-92	Aumento indica presença de DA; valores > 65 pg/ml são diagnósticos.
NFL	68,9	73,6	Potencial para diagnóstico diferencial; ponto de corte de 54,2 pg/ml.
Peptídeos séricos específicos	36-87	37-83	Identificados pela tecnologia peptidoma; auxiliam na diferenciação da DA.
Fosfatidilcolinas (PCs)	Não informado	Não informado	Identificadas em estágios pré-clínicos da DA; potencial marcador precoce.

Fonte: Autoral (2024).

Os dados ressaltam a importância dos biomarcadores no diagnóstico da DA, sendo fundamentais para uma conduta precoce (Tabela 2). A combinação de biomarcadores clássicos do LCR, como Aβ42, t-tau e p-tau, com biomarcadores plasmáticos, como NFL, proporciona

maior precisão diagnóstica, reduzindo a dependência de métodos invasivos. Com a redução dos marcadores no LCR nos estágios iniciais da doença, o uso combinado de diversos biomarcadores auxilia no diagnóstico preciso da DA, além de oferecer alternativas não invasivas, como a análise do diâmetro do NFL, alterações em peptídeos e lipídios plasmáticos e a identificação de fatores genéticos.

Além disso, a aplicação de novas tecnologias, como a redução imunomagnética (IMR) e a matriz de molécula única (SIMOA), expande as possibilidades de utilização de marcadores periféricos, tornando os diagnósticos mais acessíveis e precoces. A integração desses marcadores com dados clínicos e genéticos favorece uma abordagem terapêutica mais personalizada baseada no diagnóstico precoce, contribuindo tanto para a detecção quanto para o monitoramento e o manejo da DA. Os resultados destacam a necessidade de estudos futuros que consolidem o uso de biomarcadores menos invasivos, promovendo avanços significativos na compreensão e no tratamento da DA.

CONCLUSÕES

Portanto, a relevância dos biomarcadores na Doença de Alzheimer é evidenciada pela observação da diminuição de Aβ42 e aumento de tau, que são indicadores-chave para o diagnóstico da doença. Embora o exame do LCR ainda seja considerado o método padrão-ouro, sua forma invasiva de coleta limita sua aplicação em larga escala. Dessa forma, alternativas menos invasivas, como biomarcadores plasmáticos e séricos, apresentam grande potencial para identificar precocemente o Alzheimer. Além disso, descobertas importantes incluem biomarcadores como a NFL, que permite detectar sinais de neurodegeneração periférica relacionados à perda de sinapses. Com isso, é enfatizado a importância de determinados peptídeos e marcadores genéticos, como a ApoE4, para um possível diagnóstico precoce ou para compreender melhor o surgimento da doença.

Em conclusão, é possível afirmar que apesar dos avanços realizados no uso clínico de novos marcadores biológicos, ainda existem desafios significativos a serem superados, como a necessidade de padronização das técnicas e validação em diferentes contextos geográficos ao redor do mundo. Contudo, observa-se que a evolução constante das tecnologias aplicadas a métodos de imagem e análises menos invasivas, como aquelas baseadas em amostras de sangue, tem o potencial de causar uma revolução positiva no diagnóstico precoce da DA. Esses avanços prometem melhorar significativamente a forma como a doença é diagnosticada, gerenciada e tratada. Portanto, a intensificação das pesquisas relacionadas aos marcadores biológicos se

apresenta como um fator crucial para o progresso no diagnóstico e manejo dessa patologia, contribuindo para intervenções mais eficazes e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABE, Koji et al. A new serum biomarker set to detect mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by peptidome technology. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 73, n. 1, p. 217-227, 2020.

BLASKO, Imrich et al. Plasma phosphatidylcholines and vitamin B12/folate levels are possible prognostic biomarkers for progression of Alzheimer's disease. **Experimental Gerontology**, v. 147, p. 111264, 2021.

CAMPOS, Elizabeth Maria Coppola et al. Nutrição e doença de alzheimer: Breve Revisão. **Revista Univap**, v. 26, n. 50, p. 130-143, 2020.

CAMPOS, Lucas et al. A reorganização familiar após o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e12996317-e12996317, 2020.

DE GAION, J. P. B. F. **Doença de Alzheimer: saiba mais sobre a principal causa de demência no mundo**. 2020.

FALGÀS, N. et al. Clinical applicability of diagnostic biomarkers in early-onset cognitive impairment. **European Journal of Neurology**, v. 26, n. 8, p. 1098-1104, 2019.

FALGÀS MARTÍNEZ, Neus et al. Contribution of CSF biomarkers to early-onset Alzheimer's disease and frontotemporal dementia neuroimaging signatures. **Human Brain Mapping**, 2020, vol. 41, num. 8, p. 2004-2013, 2020.

FREITAS, Elizabete Viana de et al. Tratado de geriatria e gerontologia. **In: Tratado de geriatria e gerontologia**. 2006. p. 1665-1665.

GAO, Yu et al. Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. Current **Alzheimer Research**, v. 15, n. 3, p. 283-300, 2018.

HANE, F. T. et al. Recent progress in Alzheimer's disease research, parte 3: diagnóstico e tratamento. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 3, p. 645-665, 2017.

HONG, Keum-Shik; YAQUB, M. Atif. Application of functional near-infrared spectroscopy in the healthcare industry: A review. **Journal of Innovative Optical Health Sciences**, v. 12, n. 06, p. 1930012, 2019.

IBGE, Agencia (org.). **População cresce, mas número de pessoas com menos de 30 anos cai 5,4% de 2012 a 2021. 2022**. Estatísticas Sociais. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/34438-populacao-cresce-mas-numero-de-pessoas-com-menos-de-30-anos-cai-5-4-de-2012-a-2021#:~:text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20total%20do%20pa%C3%ADs,39%2C8

%25%20no %20per%C3%ADodo. Acesso em: 08 nov. 2024

KHOONSARI, Payam Emami et al. Improved differential diagnosis of Alzheimer's disease by integrating ELISA and mass spectrometry-based cerebrospinal fluid biomarkers. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 2, p. 639-651, 2019.

MATANO, Beatriz Regina; ZEMLENOI, Laryssa Greggio; PACHECO, Thaisy. PROGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER A PARTIR DA IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES. **Ensaios USF**, v. 7, n. 2, 2023.

MATTOS, Emanuela Bezerra Torres; KOVÁCS, Maria Julia. Doença de Alzheimer: a experiência única de cuidadores familiares. **Psicologia Usp**, v. 31, p. e180023, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Conhecer a Doença de Alzheimer – juntos podemos fazer muito: setembro, Mês Mundial do Alzheimer.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/conhecer-a-doenca-de-alzheimer-juntos-podemos-fazer-muito-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/#:~:text=No%20Brasil%2C%20cerca%20de%201,a%2050%20milh%C3%B5es%20de%20pessoas. Acesso em: 20 nov. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência**. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia. Acesso em: 20 nov. 2024.

PAGE, Matthew J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista panamericana de salud publica**, v. 46, p. e112, 2023.

SCHELTENS, Philip et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

SOUZA, Leonardo Cruz de et al. Biomarcadores da doença de Alzheimer. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, p. 227-231, 2014.

ZHANG, S. Z. et al. Plasma Neurofilament Light Combined with Risk Genes for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. **Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, p. 253-259, 2021.

Submetido em: 28/02/205
Aceito em: 24/03/2025
Publicado em: 30/06/2025
Avaliado pelo sistema *double blind review*